UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
ET MEDICALE DE GRENOBLE

Année 1973

N° d'Ordre : 115

A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS DE TUMEUR CARCINOÏDE DES BRONCHES

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Monsieur Mohamed El-Bachir LEMSEFFER

né à EL-JADIDA (Maroc)

---

soutenue publiquement le 15 Mars 1973 devant la Commission d'Examen :

MM. J. BARRIE Président

J. LEDRU

B. PARAMELLE

P. CHARLEUX

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
ET MEDICALE DE GRENOBLE

Année 1973 N° d'Ordre :

A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS DE TUMEUR CARCINOÏDE DES BRONCHES

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Monsieur Mohamed El-Bachir LEMSEFFER

né à EL-JADIDA (Maroc)

---

soutenue publiquement le 15 Mars 1973 devant la Commission d'Examen :

MM. J. BARRIE Président

J. LEDRU

B. PARAMELLE

P. CHARLEUX

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon infinie reconnaissance et de ma grande affection.

A TOUS LES MIENS.

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE.

Monsieur le Professeur J. BARRIE

Professeur de Clinique Chirurgicale du C.H.U. de Grenoble.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

Nous le prions de trouver ici notre respectueuse gratitude.

A NOS MEMBRES DU JURY.

Monsieur le Professeur J. LEDRU

Professeur de Clinique Médicale du C.H.U. de Grenoble.

Nous lui sommes reconnaissants d'avoir accepté de siéger parmi nos juges.

Hommages respectueux.

Monsieur le Docteur B. PARAMELLE

Maître de Conférences Agrégé de Pneumologie du C.H.U. de Grenoble.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour l'aide qu'il nous a apporté dans l'élaboration de ce travail.

Monsieur le Docteur P. CHARLEUX

Pneumophtisiologue Attaché à l'Hôpital d'Annemasse.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Nous lui exprimons ici notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a donné lors de notre stage à l'Hôpital d'Annemasse.

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger cette thèse.

INTRODUCTION - GENERALITES

Les tumeurs carcinoïdes bronchiques occupent actuellement une place prépondérante, mais non exclusive, parmi les adénomes bronchiques dont elles représentent 90 % des cas. Ces derniers ont été initialement individualisés, par opposition aux carcinomes, comme des tumeurs essentiellement endobronchiques, le plus souvent polypoïdes qu'infiltrantes, survenant chez l'adulte jeune avec prédominance du sexe féminin, ne donnant en principe pas de métastases, mais évoluant lentement vers les complications pulmonaires locales.

Cependant, elles ont été l'objet de controverses multiples non encore parfaitement résolues. La nosologie, l'histogénèse et même l'histoire naturelle de ces tumeurs, ne sont pas clairement établies. Cette imprécision se reflète dans leur terminologie qui comporte plusieurs dénominations différentes, comme en témoigne l'histoire des publications.

Ces tumeurs ont été signalées à l'autopsie par MUELLER en 1882, c'est en 1917, que JACKSON (41) inaugure la première description clinique et bronchoscopique, et crée le terme d'adénome bronchique. Jusqu'en 1937 carcinoïdes et cylindromes bronchiques sont confondus et décrits sous le nom de tumeurs mixtes, de tumeurs bénignes, de polypes, ou d'adénomes bronchiques.

En 1937, HAMPERL (37), à la suite d'une étude anatomique et histologique fondée sur 32 observations, divise les adénomes bronchiques en deux groupes :

- Carcinoïdes, analogues aux tumeurs digestives du même nom, décrites par LUBARSH, OBERNDORFER et MASSON;
- Cylindromes, proches des tumeurs mixtes des glandes salivaires.

En 1938, WOMACK et GRAHAM (88) démontrent l'analogie de ces tumeurs avec les tumeurs mixtes des glandes salivaires, mais soutiennent leur nature dysembrioplasique. Ultérieurement FORSTER-CARTER (28), CRAFOORD et LINDGREEN (11) les ragent dans le cadre des tumeurs des glandes muqueuses salivaires.

En France, à partir de 1940, JACOB, PRUVOST et DELARUE distinguent plusieurs variétés histologiques et créent le terme d'épistome qui évoque la conséquence anatomique et clinique majeure de leur longue évolution. Ils confirment leur identité aux épithéliomas à stroma remanié des glandes salivaires et nient tout rapport avec les tumeurs carcinoïdes digestives.

A partir de 1958-1960, des études plus récentes démontrent la grande analogie des tumeurs carcinoïdes bronchiques et du tube digestif, en se basant sur des arguments morphologiques, histochimiques, cliniques, biologiques et ultra-structuraux.

DISCUSSION NOSOLOGIQUE.

En ce qui concerne leur place nosologique, le point le plus discuté est de savoir : si les tumeurs carcinoïdes bronchiques sont, comme les cylindromes, des tumeurs des glandes séro-muqueses de la muqueuse bronchique, proches des tumeurs dites mixtes des glandes salivaires; ou au contraire sont des tumeurs à potentialité endocrine, analogues aux tumeurs carcinoïdes digestives.

A/- En faveur d'absence de relation entre les carcinoïdes bronchiques et digestifs : plusieurs arguments ont été avancés par DELARUE et coll. (13) qui considèrent qu'il n'existe aucune analogie entre les deux affections, si ce n'est une certaine analogie morphologique et une homonymie regrettable.

1°)- Arguments morphologiques.

Les carcinoïdes bronchiques sont caractérisés par la rareté des granulations cytoplasmiques et par un grand polymorphisme des ordinations cellulaires dont la plus fréquente est la disposition alvéolaire; cet aspect est rare dans les carcinoïdes digestifs.

Le stroma tumoral est encore plus polymorphe dans les carcinoïdes bronchiques où il est souvent abondant, constitué de larges bandes de conjonctif, et habituellement modifié : hyalin ou mucoïde. Dans les carcinoïdes digestifs, le stroma est souvent grêle, limité à des fibrilles de collagène ou de réticuline.

Enfin on peut observer tous les aspects et formes de transition des structures parenchymateuses unissant les tumeurs mixtes des glandes salivaires, les carcinoïdes, les cylindromes et les tumeurs à cellules myoépithéliales.

2°)- Arguments concernant leur histogénèse.

DELARUE (15) considère qu'il s'agit de deux processus distincts: les carcinoïdes digestifs dérivent des cellules entérochromaffines, alors que les carcinoïdes bronchiques dérivent de la glande bronchique, et modifiés par les réactions conjonctives.

3°)- Arguments histochimiques.

Les réactions histochimiques sont critiquées : l'argentaffinité est dénuée de toute spécificité; l'azoréaction décèle des groupements ortho ou paradiphénols, n'est donc pas spécifique de la sérotonine; l'autofluorescence en lumière UV à 270 Mu serait caractéristique des cellules entérochromaffines. Ces réactions de groupe, positives dans les carcinoïdes digestifs sont exceptionnelles dans les carcinoïdes bronchiques : en effet sur 13 cas étudiés à ce sujet par DELARUE, un seul cas était argentaffine, azopositif et autofluorescent.

4°)- Arguments cliniques.

Les carcinoïdes bronchiques sont caractérisés par une évolution très lente, néanmoins l'apparition de métastases existe, mais elle est très rare; celles-ci sont estimées à 3,5 % des cas contre 17 % dans les carcinoïdes digestifs.

Dans le cadre des carcinoïdoses, l'origine digestive est relativement fréquente (17 % des carcinoïdes digestifs), l'origine bronchique est une éventualité exceptionnelle (1 %). Ces carcinoïdoses diffèreraient par les caractères des flushs, par la rareté et la discrétion des lésions endocardiques droites dans les carcinoïdes bronchiques.

D'autres arguments ont été formulés : certaines des observations de carcinoïdoses d'origine bronchique sont incomplètes par manque de confirmation biologique ou absence de manifestations cliniques habituelles du syndrome carcinoïde; d'autres observations pourraient être d'origine digestive et non bronchique faute de vérification anatomique.

5°)- Arguments biochimiques.

Le dosage biochimique de la sérotonine contenue dans les carcinoïdes bronchiques a révélé, selon certains auteurs, des taux pratiquement nuls dans la très grande majorité des cas. La sécrétion pourrait ne pas être spécifique des tumeurs carcinoïdes, elle a été observée dans certains carcinomes, en particulier bronchiques.

6°)- Arguments ultra-structuraux.

L'étude au microscope électronique des carcinoïdes a permis de mettre en évidence des grains de sécrétion intra-cytoplasmique; elle apporte un bon argument en faveur de leur analogie. Cependant, si les carcinoïdes bronchiques sont glanduliformes et secrétants au sens ultra-structural du terme, ceci ne préjuge en rien de leur secrétion biochimique; les caractères qui leur sont communs, le sont également à d'autres systèmes glandulaires normaux et pathologiques : DELARUE, ABELANET et BOUTEILLE (16).

B/- Analogies entre carcinoïdes bronchiques et digestifs.

Par contre l'analogie entre ces deux tumeurs, acceptée par quelques histologistes, fût rejetée par la plupart des auteurs jusqu'en 1959-60. A cette date de nombreuses constatations cliniques, biologiques et ultra-microscopiques ont rapproché ces deux affections, notamment les travaux de l'Ecole de BROUET (EVEN, CHRETIEN, LIOT et PARIENTE) et ceux de VERLEY et KOURILSKY (85).

1°)- Histogénèse.

L'appareil respiratoire procède d'une évagination ventrale de l'entoblaste, immédiatement en arrière de la dernière poche pharyngienne, d'où proviennent également les cellules entérochromaffines. D'autre part plusieurs auteurs ont décrit la présence de cellules claires argyrophiles dans la muqueuse bronchique, analogues aux cellules entérochromaffines.

En effet, FEYRTER a proposé, dans une série de publications, une conception originale de l'ensemble des cellules claires; deux systèmes endocriniens sont suggérés par l'auteur :

- l'un constitué par les glandes endocrines classiques (thyroïde, hypophyse, surrénales...),
- l'autre constitué par l'ensemble des cellules claires disséminées superficiellement le long du revêtement cutané et muqueux. Ces cellules possèdent des caractères communs : inaptitude de leur cytoplasme de fixer les colorants usuels, ne sont pas toujours à granulations argyrophiles, et leur tendance à se disposer au voisinage immédiat de l'épithélium cylindrique et cubique. Cet auteur a basé sur cette ubiquité des cellules claires, le concept d'un système endocrinien diffus. Plusieurs auteurs ont apporté des arguments en faveur de cette théorie : PAGES (63) montre l'action stimulatrice de la STH qui provoque une hyperplasie de ces cellules, selon GEOFFROY (34), l'hypophysectomie améliore le syndrome carcinoïde. Le pancréas, les glandes salivaires et sudorales secrètent des enzymes protéiques estérasiques : les kallicreines qui libèrent

à partir de certaines protéines plasmatiques, des polypeptides (kinines) physiologiquement très puissants; cette sécrétion de kallicréïne est également démontrée dans les carcinoïdes, où les kinines plasmatiques ainsi libérées, jouent un rôle dans le déterminisme du syndrome carcinoïde.

2°)- Arguments histomorphologiques.

Les petites différences de structure entre les carcinoïdes bronchiques et digestifs n'estompent pas la similitude histologique d'ensemble. L'agencement alvéolaire, massif, trabéculaire ou pseudo-glandulaire peut s'observer dans les 2 types; l'aspect alvéolaire, plus fréquent dans les carcinoïdes bronchiques, n'est pas plus exclusif que l'aspect cordonal dans les carcinoïdes digestifs.

Quant au stroma tumoral, comparable dans les deux types, il est souvent grêle; un gros remaniement du stroma dans les carcinoïdes bronchiques n'est retrouvé que dans 33 cas sur 90 par EVEN (20), dans 14 cas sur 39 par FRANCHEL (29). Les métamorphismes osseux et cartilagineux sont rares, à ce propos DELARUE (15)mentionne la présence de plaques osseuses différenciées dans un cas de carcinoïde gastrique.

3°)- Les arguments cliniques.

Plusieurs faits rapprochent les carcinoïdes bronchiques et digestifs :

- La possibilité d'une extension métastatique est plus rare dans les carcinoïdes bronchiques que dans les carcinoïdes digestifs, mais cette rareté s'expliquerait pour certains auteurs par une symptomatologie bruyante conduisant à une résection précoce de la tumeur bronchique. Ces localisations secondaires sont identiques dans les deux cas, ainsi 90 % des cas se localisent au foie, les métastases osseuses ostéoblastiques sont remarquablement fréquentes dans les deux types (30 %).

- Un nouvel aspect de tumeurs carcinoïdes avec syndrome particulier, décrit par BJORCK et THORSON en 1952 (8), associe des bouffées vasomotrices, une diarrhée, une hépatomégalie métastatique et des signes valvulaires droits. Cette éventualité est très rare dans les carcinoïdes bronchiques, une cinquantaine de cas sont relevés dans la littérature (20); ils sont très inférieurs en valeur absolue, par rapport aux carcinoïdes iléaux, mais supérieurs aux carcinoïdes gastriques.

- D'autre part une entité clinique particulière est décrite, associant les tumeurs carcinoïdes digestifs ou bronchiques à des tumeurs endocriniennes uniques ou multiples généralement fonctionnelles, et réciproquement.

4°)- Arguments histochimiques.

Il est habituel de souligner l'absence de granulations argentaffines dans les carcinoïdes bronchiques, ceci du fait du manque d'études systématiques, et souvent les conditions techniques sont imprécises. Cependant les résultats histochimiques sont comparables aux carcinoïdes gastriques et largement supérieurs à ceux du rectum.

5°)- Arguments biochimiques.

Il concerne la haute teneur en sérotonine de certaines tumeurs carcinoïdes bronchiques primitives, évoluant sans aucune manifestation clinique de carcinoïdose, mais dont l'étude biologique après exérèse a pu montrer leur richesse en sérotonine (SAUER et coll. (79), SOUTHREN (81). Les dosages systématiques des dérivés 5 Hydroxyindoliques dans le sang, les urines et dans le tissu tumoral (20), a permis de confirmer la présence de la sérotonine dans au moins la moitié des carcinoïdes bronchiques localisés, la sérotonine atteint dans ces tumeurs des concentrations très supérieures aux valeurs normales, mais inférieures à celles des carcinoïdes de l'iléon. La sérotoninémie et l'élimination urinaire des 5 HIAA sont normales dans 75 % des carcinoïdes bronchiques; cette différence de concentration entre les carcinoïdes bronchiques et digestifs est expliquée par les faibles possibilités de synthèse ou de stockage de la sérotonine dans les carcinoïdes bronchiques.

6°)- Arguments ultra-structuraux.

L'étude au microscope électronique a permis d'apporter un des meilleurs arguments en faveur de l'unicité des carcinoïdes bronchiques et digestifs (65) (85). En effet, cette étude met en évidence de nombreux détails infra-structuraux, des similitudes architecturales et surtout l'existence de grains de sécrétion à potentialité endocrine.

Nous avons eu l'occasion, pendant l'année 1972, d'observer trois cas de tumeur carcinoïde bronchique diagnostiquée par le Dr CHARLEUX à Annemasse.

Il nous a paru intéressant de discuter les éléments de ces observations.

OBSERVATION N° 1.-

Madame P..., née le 7.2.1925.

L'interrogatoire révèle dans les antécédents familiaux :

- père décédé d'un cancer gastrique;
- mère opérée d'une tumeur du sein droit en 1966.

Elle ne présente aucun fait pathologique dans ses antécédents personnels.

Histoire de la maladie.

Elle débute, en décembre 1964, par une douleur sous-mammaire droite extrêmement violente qui a duré quelques jours, mais pour laquelle la malade n'a pas consulté.

En Mars 1965, elle présente une hyperthermie à 39° et une toux persistant depuis six semaines, ce qui l'amène à consulter son médecin traitant. L'examen clinique s'est révélé normal, en dehors de quelques râles prédominant au niveau de la base pulmonaire droite, mais les radiographies standard montrent une opacité non homogène au niveau du segment de fowler droit; la malade est adressée au Docteur CHARLEUX en avril 1965 : elle présente une toux importante, isolée, quinteuse, sans expectoration ni hémoptysie; l'auscultation pulmonaire est normale; les examens des crachats, pratiqués à la recherche de BK sont négatifs. Le bilan radiotomographique ne met pas en évidence d'obstruction bronchique, mais persistance de l'opacité notée précédemment. Un traitement aux antibiotiques et antitussifs est prescrit. La malade est revue, quinze jours plus tard, pour contrôle : la toux persiste de façon atténuée, mais la malade se plaint d'une impression de corps étranger dans la gorge; l'examen clinique est normal et la radiographie montre une disparition presque totale de l'opacité pulmonaire. Un nouveau contrôle en mai 1965 révèle une image radiologique normale, et la toux a complètement disparu.

Nouvel épisode en 1967 : elle consulte pour l'apparition d'une toux persistante, succédant à un épisode subfébrile qui a duré quelques jours, l'examen clinique et radiologique sont normaux; cet épisode est rapidement résolutif sous traitement antibiotique. Par ailleurs la malade présentait un kyste du sein droit ayant complètement disparu sous traitement médical.

En 1970, une radiographie de contrôle montre une image thoracique normale.

Nouvelle poussée en avril 1972 : la malade présente brutalement un épisode fébrile avec une toux importante; elle est hospitalisée à St Julien-en-Genevois. L'examen clinique révèle une matité de la base pulmonaire droite à la percussion, et une abolition du murmure vésiculaire à l'auscultation; les radiographies standard montrent une opacité homogène, occupant les lobes inférieur et moyen droits. Malgré un traitement aux antibiotiques et corticoïdes, la température baisse peu et la toux continue de façon importante, sans expectoration ni hémoptysie. Les clichés tomographiques mettent en évidence une atélectasie de ces deux lobes avec une image de sténose bien visible au niveau du tronc intermédiaire; ce qui indique un bilan endoscopique.

- Bronchoscopie le 8 mai 1972 (Docteur CHARLEUX) : elle montre une tumeur bourgeonnante, framboisée, à demi sessile, s'insérant sur la face postéro-inféro-interne de la fin du tronc intermédiaire. La sténose siège au-dessus de la lobaire moyenne dont l'orifice n'est pas visible; au-dessus d'elle le tronc intermédiaire est en parfait état. La biopsie a été hémorragique, ramène de gros fragments.

- Examen histologique (Docteur KAPANCI - Hôpital cantonal - Genève). Il s'agit d'une tumeur richement vascularisée avec une hyalinose du stroma; est constituée de petites cellules cubiques et rondes, de taille et d'aspect monomorphes, il existe de rares mitoses; tous les fragments sont tumoraux.

Conclusion : carcinoïde bronchique d'allure bénigne.

- Depuis cette bronchoscopie la toux s'est atténuée, à l'auscultation il existe toujours une abolition du murmure vésiculaire au même niveau; la radioscopie révèle un balancement médiastinal, inspiratoire à droite. Au bilan radiotomographique, il persiste une opacité triangulaire latéro-cardiaque droite témoignant vraissemblablement d'une atélectasie de la pyramide basale.

- Le 23 mai 1972 , elle est adressée à l'hôpital cardiovasculaire et pneumologique de Lyon, service du Pr GALY, pour bilan pré-opératoire et intervention éventuelle.

Dans le service, elle présente des douleurs violentes, thoraciques basses à localisation postérieure, calmées par des sédatifs. Par ailleurs l'état général est conservé et l'examen clinique est normal.

. Exploration fonctionnelle respiratoire : VEMS/CV = 62,5 %

. Recherche de BK : les examens directs, les cultures et l'inoculation au cobaye sont négatifs.

. Bilan biologique

Hémogramme normal ; taux des protéines plasmatiques = 62 g/l avec à l'électrophorèse : Alb. à 35 %, α_1 7 %, α_2 15 %, β 15 % et γ 27,5 %.
Tests hépatiques : Mat Lagan positifs, Gros : positif; rouge colloïdal positif.
Taux de prothrombine : 75 %

Dosage urinaire de 5 HIAA : 1,10 mg par 24 heures (diurèse = 0,500 l).

. Examen gynécologique : est normal, met en évidence une vaginite à candida; le frotti ne montre pas de suspicion de néoplasme.

. Nouveau bilan radiotomographique et bronchoscopique : montre les mêmes aspects décrits précédemment.

. Le problème est donc chirurgical, l'ensemble du bilan pré-opératoire ne contre indique pas la thoracotomie et les conditions locales sont compatibles avec une bilobectomie, inférieure et moyenne.

- Intervention chirurgicale : 6.6.72 (Pr JAUBERT de BEAUJEU).
Thoracotomie par ouverture du 5e espace intercostal. La plèvre est libre en dehors d'une adhérence du fowler à la paroi; le lobe inférieur est atélectasié et rétracté. En relevant le lobe, on voit la partie de la tumeur qui forme une tuméfaction sur la membrane postérieure du tronc intermédiaire. Le siège de la tumeur est peu favorable à la conservation du lobe moyen; cependant, il se ventile bien, on essaiera de le conserver.

Ouverture du tronc intermédiaire et section de la paroi bronchique en passant au large de la tumeur et en faisant des prélèvements qui sont adressés à l'examen extemporané (pas d'envahissement).

La brèche bronchique est très étendue. Après recoupe des bords, une suture transversale est pratiquée dans un tissu friable, et malheureusement les derniers points aplatissent la bronche et la ventilation se fait très mal. Ablation du lobe moyen, recoupe de la bronche et suture à son origine à points séparés.

Curage du hile, du médiastin et du pédicule supérieur.

Le lobe supérieur est très volumineux et occupe les trois quarts de l'hémithorax.

- Examen de la pièce opératoire.

Aspect macroscopique : la tumeur a un aspect typique en bille, rosée, à surface lisse, du volume d'une noisette dans sa partie extérieure et de volume plus important en-dessous, sur laquelle se moule la bronche distendue. L'ouverture de la pièce permet de découvrir un bourgeon de suppuration d'aspect jaunâtre.

- Examen histologique (Pr LOIRE)

L'aspect est caractéristique d'un épithélioma à stroma remanié de type carcinoïde. En effet, la prolifération est constituée d'éléments cellulaires à noyau arrondi, très monomorphe, sans monstruosité, avec des mitoses assez abondantes : certaines zones, en périphérie, subissent un début de nécrobiose aseptique très limitée. Par place, le stroma est hyalinisé, important, alors qu'en d'autres points, la prolifération est beaucoup plus cellulaire. Sur le plan topographique, il existe un aspect en iceberg très caractéristique. Il existe d'autre part, une infiltration oedémateuse et inflammatoire au niveau du chorion.

Les prélèvements au niveau du pédicule lobaire supérieur, des ganglions de la caréna et du médiastin, montrent une hyperplasie réticulaire assez marquée avec anthracose, sans envahissement tumoral visible.

- Les suites opératoires.

Elles sont marquées par s'assez fortes douleurs thoraciques, la persistance d'un petit hydropneumothorax et une légère douleur au mollet; la malade est traitée à l'héparine et aux corticoïdes. Progressivement, l'épanchement hydro aérique s'est complètement résorbé sous l'effet du traitement.

En septembre 1972, l'examen, clinique et radiologique, est normal; la malade quitte l'hôpital.

EN CONCLUSION :

Il s'agit d'une femme de 47 ans, suivie depuis sept ans pour des épisodes infectieux pulmonaires à répétition avec des phénomènes d'irritation bronchique.

En avril 1972, nouvelle récidive au même territoire pulmonaire (lobes inférieur et moyen droits). Le bilan radiotomographique met en évidence une atélectasie dans ce territoire et une image de sténose au niveau du tronc intermédiaire.

L'examen bronchoscopique et le résultat de la biopsie confirme le diagnostic de tumeur carcinoïde. Il est pratiqué une bilobectomie inférieure et moyenne. Les suites opératoires sont simples.

OBSERVATION N° 2.-

Il s'agit d'un jeune homme de 29 ans, ouvrier dans une usine d'huiles lubrifiantes, présente une allergie à la pénicilline dans ses antécédents personnels; l'interrogatoire ne révèle pas de notions de tabagisme ni d'alcoolisme.

Par ailleurs on ne retient aucun fait pathologique dans ses antécédents familiaux ou collatéraux.

Histoire de la maladie.

L'histoire clinique a débuté, il y a trois ans, par des épisodes de bronchites hivernales espacées, puis deviennent plus fréquents.

En juin 1971, il consulte son médecin traitant pour un épisode fébrile à 39° avec une toux sèche et une douleur para sternale droite. L'examen clinique révèle une submatité du sommet pulmonaire droite à la percussion, et des râles crépitants au niveau du lobe supérieur droit; la radiographie montre à ce niveau une opacité non homogène. Un traitement antibiotique est prescrit.

Quinze jours plus tard, une radiographie de contrôle montre une disparition totale de l'image, mais il persiste une opacité d'allure tumorale, au milieu du pédicule lobaire supérieur droit qui est négligé. Cependant, le malade est en bonne santé apparente, reprend son travail.

Nouvelle poussée en juin 1972; il s'agit d'une récidive de l'épisode infectieux pulmonaire, avec la même symptomatologie et de même topographie, et résolutif sous traitement antibiotique. Devant cette récidive au même territoire pulmonaire, il est adressé au DocteurCHARLEUX le 28.7.72 : l'état général est conservé et l'examen clinique est strictement normal. Cependant, le bilan radiotomographique révèle l'existence d'une opacité tumorale au niveau de l'orifice lobaire supérieur droit avec au-dessus une image de type bronchopyocèle; d'autre part, les clichés tomographiques montrent bien la sténose bourgeonnante de la bronche lobaire supérieure droite.

- la bronchographie confirme l'existence de la tumeur; elle montre une image nette en cupule au niveau de l'origine de la bronche lobaire supérieure droite.

- Bronchoscopie : 4.8.72 (Dr CHARLEUX) : elle montre un bourgeon obstruant le tronc lobaire supérieur droit, d'aspect lisse, rosé, polylobé et peu hémorragique. Une biopsie est pratiquée.

› Examen histologique (Dr WINDGREN, Hôpital cantonal - Genève).

Il existe dans une sous-muqueuse sclérosée, la présence de plages cellulaires assez mal limitées, en d'autres zones des cordons en ébauche glandulaire. Ces plages sont constituées de cellules assez petites, relativement régulières, basophiles, sans atypie franche et les mitoses sont rares. Entre ces cellules il existe quelques macrophages, une vascularisation bien développée et des plages hémorragiques. Cet aspect fait discuter le diagnostic entre un carcinoïde, un carcinome à petites cellules et un lymphome.

De nouvelles coupes confirment le diagnostic de carcinoïde bronchique.

- Le 16.8.72 le malade est adressé à l'hôpital cardiovasculaire et pneumologique (Lyon), service du Pr GALY, pour bilan pré-opératoire et intervention éventuelle.

Dans le service, l'examen somatique est normal avec un état général conservé.

. Exploration fonctionnelle respiratoire : VEMS/CV = 75,5 %.

. Recherche de BK : les cultures et l'inoculation au cobaye sont négatives.

. Bilan biologique : l'hémogramme montre un chiffre des globules blancs à 12000 avec 75 % de polynucléaires qui signent l'infection. Le reste du bilan biologique est normal.

Dosage urinaire des 5 HIAA : 3,10 mg par 24 heures (diurèse 1,2 l).

L'ECG est normal.

. Le bilan radiotomographique, la bronchographie, la bronchoscopie et le résultat de la biopsie confirment le diagnostic de tumeur carcinoïde de la bronche lobaire supérieure droite.

. L'ensemble du bilan permet de poser l'indication opératoire.

- Intervention chirurgicale le 4.9.72 (Pr MARET).

Thoracotomie postéro-latérale par résection de la 5° côte. La grande plèvre est libre, mais il existe de nombreuses adhérences apicales et médiastinales qui sont libérées. La tumeur est palpable, de volume d'une cerise, siègeant dans la lobaire supérieure.

. Décision de résection ré-implantation :

- Premier temps : lobectomie supérieure droite.
- Deuxième temps: résection ré-implantation avec section de la bronche souche et du tronc intermédiaire et anastomose de bout à bout par deux points éthiflex.

- Examen de la pièce d'exérèse.

Aspect macroscopique : La tumeur est arrondie, polylobée, obstruant totalement, à leur origine les bronches segmentaires apico-ventrales et apicales, et à 90 % la bronche segmentaire apico-dorsale. Le prélèvement de la tumeur permet de découvrir les bronches dilatées, en véritable bronchocèle avec une pneumonie dorée de tout le lobe, en amont de la tumeur.

Aspect histologique : confirme le diagnostic de tumeur carcinoïde déjà décrit au cours de la biopsie.

- Les suites opératoires sont simples. L'examen clinique et le bilan radiologique sont satisfaisants. Au bout de trois semaines, le malade part en convalescence.

Un mois après, reprise de l'activité normale.

EN CONCLUSION :

Chez un homme de 29 ans, surviennent des épisodes infectieux pulmonaires, récidivant durant trois ans. La radiographie pulmonaire visualise un foyer congestif du lobe supérieur droit; un bilan tomographique montre l'existence d'une sténose de la lobaire supérieure droite, ce qui a posé l'indication d'une bronchoscopie et d'une biopsie quiaconfirmé le diagnostic de tumeur carcinoïde. Il est pratiqué une lobectomie supérieure droite avec résection réimplantation du tronc intermédiaire. Les suites opératoires ont été simples.

OBSERVATION N° 3.-

Madame S..., âgée de 47 ans, travaillant dans une usine de salaison, suivie par son médecin traitement depuis deux ans, pour des épisodes infectieux pulmonaires.

L'interrogatoire révèle dans les antécédents héréditaires : père cardiaque, mère décédée d'un cancer gynécologique. Dans les antécédents familiaux on note : mari ancien tuberculeux, décédé en septembre 1970. Elle ne présente pas de fait pathologique dans ses antécédents personnels.

- Histoire de la maladie.

Elle se résume à des épisodes étiquetés bronchites, ayant récidivé à quatre reprises depuis deux à trois ans.

En décembre 1970, la malade consulte pour une toux d'irritation et surtout une asthénie physique et psychique succédant au décès du mari. L'examen clinique et la radioscopie sont négatifs.

En janvier 71, survient un épisode fébrile avec persistance de la toux; à l'auscultation pulmonaire il existe quelques râles à droite. Les analyses des crachats, à la recherche de BK, sont négatives; la radiographie pulmonaire montre une grisaille non systématisée à la partie moyenne du champs pulmonaire droit. Un traitement symptomatique est prescrit. La radioscopie de contrôle, en février 71, est normale.

En octobre 71, la malade présente un bon état général, ne tousse plus, mais une radiographie pulmonaire, pratiquée par le médecin du travail, révèle une opacité du fowler droit; les examens des crachats sont négatifs. Aucun traitement n'est prescrit et la malade ne quitte pas le travail.

En juillet 72, elle présente un nouvel épisode infectieux pulmonaire avec une toux persistante et une tendance dyspnéique, sans expectoration, ni hémoptysie. Le bilan radiographique montre une opacité localisée au niveau du fowler droit. Cet épisode est résolutif sous antibiothérapie. La malade est revue, quinze jours plus tard, pour contrôle : l'examen clinique est strictement négatif; à la radiographie, l'image avait régressé ne laissant qu'une séquelle linéaire minime; les clichés tomographiques ne mettent pas en évidence d'image d'obstruction bronchique.

- Bronchoscopie le 4 août 72 (Dr CHARLEUX).

Elle met en évidence une tumeur arrondie, rougeâtre, framboisiforme, obstruant l'orifice inférieur de la branche de division de la nelson droite; par ailleurs, l'arbre bronchique est normal. La biopsie n'a pas été possible.

- Bronchographie

Elle confirme les constatations bronchoscopiques : on note l'absence d'imprégnation du segment correspondant à la bronche inférieure de la nelson.

Le 16.8.72, la malade est adressée à l'hôpital cardiovasculaire et pneumologique (Lyon), service du Pr GALY, pour bilan pré-opératoire et intervention éventuelle. Dans le service, l'examen clinique est strictement normal avec un bon état général.

. Exploration fonctionnelle respiratoire : VEMS/CV = 70,6 %;

. Recherche de BK : les cultures et l'inoculation au cobaye sont négatives.

. Bilan biologique :

- sérotoninémie : 0,08 microgramme par ml.
- 5 HIAA urinaires : 3,20 mg par litre (diurèse : 1,5 l).

. Un nouveau bilan radiologique et bronchoscopique confirme les constatations antérieures.

. La biopsie montre : l'aspect en surface est en effet compatible avec le diagnostic de tumeur carcinoïde; il s'agit d'une prolifération cellulaire monomorphe, avec un stroma fréquemment hyalinisé; il n'y a pas de monstruosités nucléaires, ni de mitoses anormales. En profondeur on note une paroi bronchique inflammatoire avec des glandes dilatées.

L'ensemble du bilan permet de poser l'indication de thoracotomie.

- Intervention le 6.9.72 (Pr MARET).

Thoracotomie postéro-latérale par résection de la 6° côte. La plèvre présente de nombreuses adhérences qui sont libérées. La palpation du hile et du parenchyme pulmonaire ne montre pratiquement rien, on sent juste uniquement les divisions bronchiques mais pas de tumeur perceptible.

Dans ces conditions, du fait des constatations endoscopiques et bronchographiques, il est pratiqué une résection segmentaire du Nelson avec résection bronchique du tronc intermédiaire de manière à passer largement au-delà de la tumeur.

- Examen de la pièce d'exérèse (Pr LOIRE).

Il s'agit d'un épistome de type carcinoïde, très caractéristique. La masse tumorale s'insinue entre deux cartilages de la paroi bronchique. Une

volumineuse branche artérielle pulmonaire toute proche est le siège d'endartérite fibreuse, et elle semble également comprimée.

Le parenchyme pulmonaire en amont présente un aspect de pneumonie obstructive.

- Les suites opératoires sont simples.

Le 30.9.72, l'examen clinique et le bilan radiologique sont normaux; la malade rentre chez elle.

EN CONCLUSION :

Il s'agit d'une femme de 47 ans, ayant présenté depuis deux ans des épisodes infectieux pulmonaires récidivants et résolutifs sous antibiothérapie. Le bilan radiotomographique n'apportait pas de renseignements. Une bronchoscopie pratiquée, par crainte d'un carcinome, montre l'existence de la tumeur obstruant l'orifice de la bronche inférieure de la Nelson que confirme la bronchographie. La biopsie pose le diagnostic de tumeur carcinoïde. Il est pratiqué une résection de la Nelson avec résection bronchique du tronc intermédiaire. Les suites opératoires sont simples.

ETUDE CLINIQUE

Dans ce chapitre, nous reprenons les différentes manifestations cliniques de nos observations pour les replacer dans le cadre de toutes celles qui ont été rapportées dans la littérature.

- Fréquence

Les tumeurs carcinoïdes bronchiques sont relativement rares, leur fréquence réelle est difficile à chiffrer. Cependant, il faut noter que l'utilisation plus fréquente de la bronchoscopie et l'évolution de la chirurgie thoracique ont fait augmenter considérablement le nombre de cas diagnostiqués. Ainsi le nombre de cas décrits est passé de 42 en 1932 à 250 en 1946, puis de 800 en 1953 et 1400 en 1964.

Cette fréquence est diversement appréciée selon les auteurs : dans la statistique de BARIETY, DELARUE et RULLIERE (4), sur 1000 cas de tumeurs bronchiques primitives, 4 % étaient des carcinoïdes, 1,2 % des cylindromes et 0,4 % des tumeurs à cellules myoépithéliales; ZELLOS (89), rassemblant les examens radiologiques de 300.000 personnes, compte 71 carcinomes bronchiques et 2 carcinoïdes : le chiffre de 2 % paraît plus proche de la réalité : EVEN (20), LEMOINE (48). Dans la série de PELEG (66), les tumeurs bronchiques bénignes, en majorité des carcinoïdes, représentent 13 % des tumeurs bronchopulmonaires opérées.

D'autre part les tumeurs carcinoïdes forment l'immence majorité des tumeurs bronchiques groupées sous le terme d'adénomes. Sur plus de 1000 cas d'adénomes bronchiques, 889 étaient des carcinoïdes (20), selon MARKEL (56) : sur 61 cas d'adénomes 53 étaient des carcinoïdes.

- Facteurs favorisants

Il ne semble pas qu'on puisse incriminer, par opposition aux carcinomes, un rôle au tabac ni à d'autres facteurs cancérigènes.

- Sexe :

Parmi les trois observations rapportées plus haut, deux cas étaient

de sexe féminin pouvant correspondre à la prédominance de ce sexe qui est décrite de façon classique.

Cependant, elle est niée par la plupart des auteurs, ces tumeurs sont retrouvées de façon égale dans les deux sexes, mais le fait le plus intéressant à noter ici, à l'opposé des carcinomes, le sexe féminin est autant atteint que le sexe masculin, si ce n'est plus.

Sur les 395 cas des six statistiques relevées par SORS (80), il y avaient 210 femmes et 185 hommes; selon FRANCHEL (29) sur 50 cas on trouve 24 femmes et 26 hommes.

- Age :

Les tumeurs carcinoïdes bronchiques sont décrits à tous les âges; en général l'âge d'élection se situe chez l'adulte jeune entre 30 et 40 ans, mais certains auteurs signalent un âge moyen de diagnostic nettement plus avancé (40 à 50 ans) vu la lenteur de l'évolution de ces tumeurs et leurs tableaux cliniques souvent trompeurs (ce fût le cas de deux de nos observations).

Chez l'enfant elles sont très rares, certaines statistiques font état de 5 enfants pour 100 adultes : GALY et RENAULT (32); LEMOINE (48).

- Signes cliniques

Les circonstances dans lesquelles on peut être amené à suspecter le diagnostic de ces tumeurs sont variables :

- tantôt c'est devant une hémoptysie isolée ou associée à des signes d'irritation bronchique;
- tantôt c'est devant la persistance ou la récidive d'une pneumopathie dans un même territoire qui conduira, par crainte d'un carcinome bronchique, à l'examen bronchoscopique qui étayera le diagnostic;
- ou à un stade plus évolué de la maladie où les signes traduisant les complications pulmonaires dominent la scène clinique;
- plus rarement c'est une découverte d'examen radiologique systématique;
- exceptionnellement, c'est la découverte de métastases ou de syndrome carcinoïde qui inaugure la maladie.

Cependant la symptomatologie classique de la maladie est caractérisée par : des signes révélateurs et d'une évolution lente aboutissant aux complications pulmonaires.

- Signes révélateurs

Dans nos observations, le début de l'histoire clinique est marqué par l'existence de plusieurs épisodes aigus ou subaigus pulmonaires fébriles rapidement régressifs sous traitement antibiotique. Ces épisodes sont considérés comme des signes d'empreint traduisant le développement endobronchique de ces tumeurs qui entraînent un retentissement sur les voies aériennes; ils n'ont rien de spécifique et toute obstruction bronchique de quelque nature qu'elle soit, pourrait donner ces poussées de pneumopathie. Il s'agit alors de signes secondaires à l'obstruction d'allure banale le plus souvent, mais dont le caractère particulier est la tendance à la récidive toujours au même territoire du parenchyme pulmonaire qui est tributaire de la bronche où se développe la tumeur.

Ce mode de début est fréquemment retrouvé selon la plupart des auteurs : sur 383 cas, 106 présentaient ces épisodes fébriles (20); et selon MANGUILEA (53) ces signes révélateurs sont présents dans 41 % des cas.

Si ce mode de début est assez fréquent, la plupart des auteurs insistent sur les phénomènes d'irritation bronchique qui se traduisent par :

. la toux
. l'hémoptysie
. la dyspnée.

. La toux : elle est présente dans nos trois observations, et on peut remarquer dans l'observation n° 1 que la malade présentait ce signe isolément pendant plusieurs mois et se plaignait de sensation de corps étranger dans la gorge.

Cette manifestation est l'élément le plus constant dans toutes les observations d'adénomes bronchiques, et la plupart des auteurs estiment qu'elle est présente dans 85 % des cas. Pouvant prendre tous les caractères, elle est souvent sèche, quinteuse, ne ramenant pas d'expectoration tout au moins en dehors d'une infection sous-jacente. Il faut noter surtout son caractère persistant et souvent elle reste isolée durant plusieurs mois.

. L'hémoptysie : Elle est fréquemment inaugurale, les statistiques sont différentes selon les auteurs et selon les séries : sa fréquence est estimée de 40 à 60 % des cas. Bien que classique, ce signe manque dans nos cas personnels, malgré que l'examen anatomopathologique mettait l'accent sur la richesse vasculaire de la tumeur. Cette hypervascularisation explique souvent l'hémop-

tysie, l'irritation et la toux peuvent provoquer par ailleurs le saignement.

L'hémoptysie est souvent répétée, de faible abondance, parfois c'est de simples crachats sanglants; plus rarement il s'agit d'une hémoptysie de grande abondance, très inquiétante qui motive une hospitalisation d'urgence du malade.

. La dyspnée : Souvent d'allure asthmatiforme, elle est rarement retrouvée au début. Quand elle existe, la dyspnée est rarement isolée, et souvent s'associe aux autres manifestations cliniques. Cependant, à un stade évolué de la maladie, elle traduirait une atteinte de la fonction ventilatoire par atélectasie parenchymateuse.

. A côté de ces signes classiques on peut noter, d'une façon atypique, des douleurs thoraciques d'intensité variable, pouvant être la première manifestation de la maladie (nous les avons notées dans notre première observation).

- Evolution

Si actuellement l'histoire clinique de ces tumeurs est bien connue, et ne prête plus à des controverses, tous les auteurs mettent l'accent sur la lenteur d'évolution de ces tumeurs. Ils insistent surtout sur le délai entre les premiers signes révélateurs et la découverte de la tumeur; ce délai reste long malgré l'utilisation plus fréquente de la bronchoscopie, néanmoins il tend à diminuer. Il est en moyenne de 4 à 5 ans; et diversement évalué selon les auteurs : dans la série de ZELLOS (89), sa durée est de 5 ans 1/2, de 6 ans dans celle de WILKINS (87) et 3 ans dans celle de HOLLEY (40).

Cependant, dans nos observations ce délai va de 3 à 7 ans.

Certains auteurs l'ont observé jusqu'à 21 ans : PIERON (67) et WILKINS (87) fait état jusqu'à 30 ans.

A ce stade de diagnostic, en général le tableau clinique s'enrichit par les signes traduisant les complications pulmonaires, conséquences de l'obstruction bronchique, aboutissant à un ensemble de phénomènes destructifs pour le parenchyme pulmonaire sous-jacent.

Mal ventilé, celui-ci se rétracte et cliniquement on obtient les signes de l'atélectasie qui se complètera rapidement soit par un emphysème obstructif, soit le plus souvent par des remaniements infectieux multiples

conduisant à la suppuration du territoire atélectasié ou simplement hypoventilé. Il s'agit parfois de bronchectasies discrètes, réversibles; ultérieurement des bronchectasies kystiques creusent le territoire atélectasié et sont en permanence en rétention purulente. Très rarement elles aboutissent à un abcès du poumon ou à une pleurésie purulente.

Le caractère épisodique, résolutif et récidivant disparait alors, et le pronostic n'est plus fonction que des dégâts pulmonaires évoluant vers l'aggravation pour leur propre compte.

ETUDE RADIOLOGIQUE ET BRONCHOSOCOPIQUE

La radiologie apporte également des éléments d'orientation; nous rappellerons ici les quelques caractères particuliers de nos observations.

1°/- Les clichés simples de thorax de face et de profil permettent dans un premier temps de faire le diagnostic d'atélectasie, éliminant toute autre cause de condensation pulmonaire, et d'autre part orientent vers l'obstruction bronchique. Dans nos observations, nous retrouvons en effet une localisation lobaire ou segmentaire de l'opacité; dans l'observation n° 1 nous avons constaté une atélectasie du lobe inférieur et moyen droit labile sous traitement antibiotique, mais persistance d'une opacité triangulaire latéro cardiaque droite; dans l'observation n° 2 nous constatons une opacité ronde d'allure tumorale au niveau de l'orifice lobaire supérieur droit avec au-dessus une image de type bronchopyocèle.

- D'autres aspects radiologiques sont possibles :

. Ainsi les radiographies standard peuvent être normales.

. Quelquefois il s'agit d'une opacité ronde en plein parenchyme pulmonaire correspondant aux formes distales : SANTY, GALY et DUPREZ (76), cette éventualité est évaluée de 6 % à 8 % des cas.

Plus souvent les radiographies standard montrent des opacités floues, hétérogènes dont la systématisation est loin d'être évidente.

. Dans certains cas il s'agit d'une condensation fortement rétractée, souvent difficile à reconnaître lorsqu'elle intéresse le lobe inférieur, se confond avec l'ombre médiastinale.

. On peut retrouver une image d'hyperclarté localisée en rapport avec un emphysème obstructif; elle est classique mais rare.

- Les signes radiologiques sont donc essentiellement des signes traduisant le retentissement de la tumeur obstruant plus ou moins complètement une bronche lobaire ou segmentaire. Il arrive que ces signes disparaissent complètement sous traitement; la radioscopie dynamique pourra mettre en évidence un balancement médiastinal.

- Il faut s'arrêter un instant sur la localisation de ces tumeurs. Dans nos cas personnels, les images radiologiques siègent dans le parenchyme pulmonaire droit, correspondant ainsi à la prédominance de cette localisation classiquement décrite dans la littérature : 44 cas à droite pour 26 cas à gauche dans la statistique de FORSTER et CARTER (28), 164 à droite et 109 à gauche selon JEAGER (44). Cependant, plusieurs auteurs considèrent que les deux champs pulmonaires sont atteints d'une façon sensiblement égale.

2°/- Les clichés tomographiques.

Ces clichés peuvent apporter des éléments intéressant le diagnostic. Dans nos observations, nous avons constaté dans les deux premiers cas que les tomographies permettent de mettre en évidence la sténose bronchique, et surtout dans l'observation n° 2, cet examen permet d'individualiser la tumeur elle-même sous forme d'une opacité intra-bronchique au niveau de l'origine de la bronche lobaire supérieure droite. Cette éventualité a été observée dans 4 cas sur 12 selon SORS (80).

L'absence d'une telle image n'implique pas l'absence de la tumeur. Dans les cas favorables on pourrait alors préciser les contours de cette opacité tumorale et apprécier la sténose bronchique. D'autre part la tomographie permet d'étudier la texture de l'opacité pulmonaire et de déceler les images de bronchectasies.

3°/- La bronchographie

Le plus souvent le tableau clinique et le bilan radiotomographique suffisent pour affirmer le diagnostic d'obstruction bronchique, et indiquer l'examen bronchoscopique qui visualisera la tumeur; l'examen bronchographique ne paraît donc pas une indication indispensable. Cependant, cet examen garde un intérêt diagnostic dans les cas où les radiographies sont peu évocatrices, voire normales; il pourra montrer une absence d'injection d'un segment (ce fût le cas de notre 3° observation) ou d'un lobe et, permettra de voir en partie les contours de la tumeur intrabronchique, surtout le pôle proximal sous forme d'un arrêt en cupule très net quand l'obstruction est totale.

D'autre part son grand intérêt reste surtout dans le bilan préopératoire. Il fournit des précisions concernant l'état des bronches; en effet lorsque l'obstruction est incomplète, le produit de contraste imprègne, au-delà de la tumeur, le système bronchique du territoire hypoventilé. Ceci est

susceptible d'orienter soit vers une intervention conservatrice, soit vers l'exérèse d'un territoire anatomiquement et fonctionnellement détruit.

LA BRONCHOSCOPIE

Nous insisterons ici sur son importance. C'est en effet l'examen capital dans l'établissement du diagnostic, il est d'autant plus indispensable que le bilan radiologique peut être normal. Il permet à la fois d'affirmer la présence de la tumeur bronchique et de diriger une biopsie qui en précisera la nature.

D'autre part, il faut noter l'intérêt de cet examen bronchoscopique précoce qui évitera la longue évolution, surtout les complications pulmonaires et la survenue de métastases tardives.

- Aspects :

L'aspect de la tumeur à la bronchoscopie a été parfaitement décrit par JACKSON (42) et LEMOINE (48). Dans plus de 50 % des cas il s'agit d'une tumeur arrondie, à surface lisse ou mamelonnée, de consistance ferme, rouge ou rosée. Son implantation sur la paroi bronchique se fait par un mince pédicule d'épaisseur variable, soit largement implantée. La muqueuse avoisinante est normale ou discrètement congestive mais souple, mobile et non infiltrée. Nous retrouvons cet aspect dans nos observations, néanmoins il n'est pas pathognomonique.

Cependant dans de nombreux cas cet aspect peut être différent : les réactions du stroma peuvent à la longue rider la surface de la tumeur lui donnant un aspect mûriforme ou framboisiforme, soit des bourgeons anfractueux, soit infiltrant la muqueuse bronchique avoisinante. Ces tumeurs entrainent alors une certaine rigidité et une diminution de la mobilité de la paroi bronchique, mais ne sont pas comparables aux aspects de fixité et de rigidité avec altérations de la muqueuse bronchique au cours d'un carcinome.

- Résultats :

En matière d'adénomes bronchiques, les données de la bronchoscopie permettent, dans la majorité des cas, de visualiser la tumeur comme en témoignent les publications :

. 78 sur 84 des cas de MOERCH et Mc DONALD (59).

. 29 sur 40 des ces de ZELLOS (89)

. 24 sur 27 dans la statistique de GOODNER (38).

En effet, ces tumeurs se développent le plus souvent sur les bronches souches, lobaires ou segmentaires proximales. On retrouve dans nos observations deux localisations lobaires et une localisation segmentaire proximale. Selon la plupart des auteurs elles siègent le plus fréquemment sur la bronche lobaire inférieure (45 % des cas), sur la bronche souche dans 30 % et sur la lobaire moyenne dans 8 % des cas. Cependant, les localisations périphériques échappent à l'examen bronchoscopique, et ne sont pas par ailleurs exceptionnelles : 5 cas ont été rapportés en 1947 par MAIER et FISCHER (91), puis décrites par SANTY et GALY (76); leur fréquence serait de 8 % environ.

Le diagnostic cytologique par aspiration bronchique ne présente aucun intérêt, il était en défaut dans tous les cas d'OVERHOLT (61).

- La biopsie :

Elle est systématique pour la plupart des auteurs, mais elle est redoutée par certains à cause de son risque hémorragique constamment marqué, sans être un danger extrême pour le malade; cependant, des cas mortels sont rapportés par WILKINS (87).

D'autre part, la technique même de la biopsie est délicate : il est indispensable de ne pas la pratiquer assez superficielle afin de porter un diagnostic histologique certain et d'éviter les erreurs de diagnostic.

En conclusion, il faut reconnaître les limites de la bronchoscopie : 15 à 20 % des cas peuvent échapper à cet examen, assez souvent il ne peut préciser les prolongements de la tumeur et incapable d'en évaluer l'extension péri-bronchique. La biopsie est dans certains cas prise en défaut et pose des diagnostics différentiels très difficiles à résoudre.

Cependant, la conjonction des différentes techniques permettent 9 fois sur 10 un diagnostic pré-opératoire exact et une exérèse précoce.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A propos de ces tumeurs bronchiques, on retrouve le problème que pose leur terminologie; elles ont été décrites dans la littérature sous des termes variés qui, en réalité, ne recouvrent pas l'ensemble de ces tumeurs. En effet, le terme d'adénome sous entend leur parfaite bénignité; le terme d'épithélioma à stroma remanié ne recouvre, en fait, que les plus rares de ces tumeurs (cylindromes); celui de tumeur mixte des bronches est ambig[illegible], enfin celui d'épistome ne traduit que l'aspect endobronchique de la tumeur.

Cependant, la plupart des auteurs préfèrent donner à ces tumeurs une classification basée sur les aspects histomorphologiques les plus fréquemment retrouvés. Nous adoptons la classification de DELARUE et coll. (13) : les carcinoïdes, cylindromes, tumeurs à cellules myoépithéliales et les formes pluritissulaires.

- Aspects macroscopiques.

Les différents types histologiques se regroupent en 4 aspects macroscopiques bien définis :

- aspect endobronchique : il justifie le terme d'épistome, c'est l'aspect que nous avons décrit au cours de l'examen bronchoscopique; 25 % des cas seulement seraient totalement endobronchiques. A noter que l'on peut observer un petit prolongement extra-mural visible seulement au microscope, ce qui expliquerait les récidives locales après traitement par voie endoscopique.
- aspect en iceberg : c'est l'aspect le plus fréquemment retrouvé après l'exérèse chirurgicale. La tumeur comprend un bourgeon endobronchique, comme précédemment, et une partie extrabronchique dont le développement est variable, parfois plus volumineuse que la partie endobronchique, refoulant le plus souvent le parenchyme pulmonaire sans l'infiltrer. La liaison entre les deux parties se fait par un pédicule tumoral qui passe entre deux anneaux cartilagineux.

. tumeurs rondes intra-parenchymateuses : sont massives, homogènes dont certaines se prolongent dans les bronches segmentaires.

. tumeurs engaînantes : c'est un aspect en coulée qui se développe dans l'épaisseur de la paroi bronchique pouvant rétrécir la lumière et pousser des ramifications dans les bronches distales.

- Aspects microscopiques.

Ces tumeurs sont caractérisées par un grand polymorphisme ; DELARUE (13) identifie un certain nombre de types structuraux particulièrement fréquents.

. Tumeurs carcinoïdes : elles forment la quasi majorité des cas d'adénomes bronchiques, leur fréquence est estimée à 90 % des observations. Nous les décrirons en détail, d'autant que nos observations en sont des exemples. Elles se développent principalement dans la sous-muqueuse bronchique, et sont limitées par une mince bande d'épithélium bronchique sensiblement normal mais très souvent en métaplasie malpighienne, exceptionnellement proliférative ou ulcérée reposant sur une basale épaisse.

Le chorion sous-jacent est formé par un tissu conjonctif péritumoral réactionnel, souvent oedémateux et très vascularisé. Les structures de la sous-muqueuse glandulaire ont généralement disparu, mais quelques fois on peut observer des glandes bronchiques normales persistant dans certaines zones, mêlées aux éléments tumoraux. La prolifération tumorale présente souvent un aspect monotone aux coupes histologiques. Elle est formée de cellules monomorphes cylindriques ou cuboïdes de petites tailles, régulières et à limites protoplasmique peu nettes; leur noyau est volumineux, central et très chromophile. En général on n'observe pas d'aspect de nécrose ni d'anarchie; les mitoses sont rares et le rapport nucléo-cytoplasmique est conservé.

L'agencement de ces cellules est variable selon les zones examinées; trois groupements cellulaires sont fréquemment rencontrés : alvéolaire où les cellules sont disposées en amas, sertis de réticuline donnant un aspect en nappes parsemées de capillaires; ils réalisent l'aspect le plus caractéristique. Trabéculaire où les cellules se disposent en cordons sinueux et anastomosés en réseau au sein d'un stroma d'abondance variable. Enfin de larges massifs cellulaires où on peut observer des formations pseudo-glandulaires,

tubulaires ou en rosettes.

Le stroma tumoral est d'abondance variable selon les cas et d'une zone à l'autre de la même tumeur; DELARUE insiste sur son polymorphisme. Dans la tumeur carcinoïde, il est le plus souvent discret; richement vascularisé par un réseau de capillaires qui parsèment la tumeur et contribuent parfois à lui donner un aspect pseudo-angiomateux. Dans certains cas, le stroma peut être très abondant et par endroit étouffer presque complètement la prolifération épithéliale. Il peut être constitué d'un tissu collagène, hyalin ou mucoïde, au sein duquel peuvent se différencier des métaplasies cartilagineuses ou très rarement osseuses.

- Problèmes diagnostiques des carcinoïdes.

Après ces données histologiques générales, il n'en reste pas moins que le diagnostic d'un cas particulier est souvent difficile; les erreurs de diagnostic relèvent surtout de l'examen biopsique. En effet, la biopsie peut ne proposer à l'examen histologique qu'un fragment nécrosé ou siège d'infiltration inflammatoire et hémorragique, la structure de la tumeur n'est alors plus reconnaissable. Le plus souvent les confusions se font avec les carcinomes anaplasiques à petites cellules, les adénocarcinomes et les tumeurs conjonctives.

. Carcinoïdes et carcinomes anaplasiques à petites cellules : Dans certains carcinoïdes, l'examen microscopique montre un aspect de prolifération cellulaire dense, formée de cellules de petites tailles tassées les unes contre les autres avec des anomalies nucléaires importantes et existence d'une plage de nécrose. Cet aspect soulève un problème diagnostique difficile avec un carcinome anaplasique à petites cellules lors d'un premier examen biopsique. En général de nouvelles coupes et colorations corrigent le diagnostic qui sera vérifié à l'examen de la pièce d'exérèse.

. Carcinoïdes et adénocarcinomes : Dans les tumeurs carcinoïdes, les groupements pseudo-acineux ou tubulaires peuvent prêter à confusion lorsque les lacunes centro-alvéolaires sont volumineuses, occupées par un stroma mucoïde ou colloïde et, limitées par une seule assise de cellules cubiques ou cylindriques. Cependant à l'examen minutieux on récuse le diagnostic d'adénocarcinome devant : la régularité relative des cellules, le caractère locale des aspects glandulaires qui disparaissent en d'autres points de la tumeur, et les colora-

tions muci carmin et réticuline soulignent la présence d'une basale centro-alvéolaire soutenant les cellules.

Carcinoïdes et tumeurs conjonctives : Le plus souvent les confusions sont en rapport avec les remaniements du stroma; il peut s'agir de confusion avec un angiocytome, une tumeur leiomyomateuse ou myoépithéliale, et même avec un granulome inflammatoire.

MALIGNITE DES CARCINOÏDES BRONCHIQUES

Le potentiel de malignité des carcinoïdes bronchiques constitue le deuxième élément susceptible d'intervenir dans leur évolution. Nous avons vu plus haut que les complications pulmonaires, secondaires à l'obstruction bronchique, dominaient l'évolution de ces tumeurs.

Les carcinoïdes bronchiques ont été longtemps considérés comme des tumeurs bénignes; leur potentiel malin a été envisagé pour la première fois par RABIN (72), WOMACK et GRAHAM (88), sur des critères histologiques. Cependant, il est difficile d'apprécier les critères de malignité pour de nombreuses raisons :

- le délai qui s'écoule entre la découverte de la tumeur et l'apparition de métastases est très long;
- certaines observations ne disposent pas d'un recul suffisant pour affirmer leur bénignité sans risque d'erreur;
- pour la plupart des auteurs, l'envahissement ganglionnaire n'est pas, dans les carcinoïdes bronchiques, un signe certain de malignité.

Il est préférable de définir leur malignité par la diffusion métastatique à distance; la plupart des publications insistent sur leur grande rareté : le chiffre de 4 % paraît près de la réalité.

Les carcinoïdes bronchiques métastasent au foie, squelette, cerveau, reins et surrénales; ces localisations secondaires sont les mêmes que dans les carcinoïdes digestifs, 90 % se localisent au foie et les métastases osseuses ostéoblastiques sont remarquablement fréquentes dans les deux types (30 %).

Distinction avec les cylindromes : dans les cylindromes, le pronostic est certainement plus défavorable, ils ont une tendance beaucoup plus marquée à l'extension ganglionnaire locale (34 %) et métastatique (24 %).

En conclusion, les carcinoïdes bronchiques donnent très rarement de métastases à distance, le risque est donc au total minime mais imprévisible : ni l'aspect histologique, ni l'existence de localisation ganglionnaire locale ne permettent de préjuger de leur avenir.

PROBLEMES POSES PAR LES CARCINOÏDOSES BRONCHIQUES

Bien que nos cas personnels ne comportaient pas de syndrome clinique ni biologique de carcinoïdose, il est important de relever des notions intéressantes à ce propos, afin de tirer quelques conclusions d'ordre nosologique.

Depuis une dizaine d'années un syndrome particulier, associant des bouffées vaso-motrices, des téléangiectasies faciales, des manifestations digestives, respiratoires, cardiaques et hépatiques particulièrement bruyantes, survient au cours de l'évolution des tumeurs carcinoïdes. Il est couramment décrit dans la littérature sous le nom de syndrome carcinoïde, syndrome de BIORCK-THORSON ou carcinoïdose de WALDENSTROM. Ces manifestations ont été attribuées à la sécrétion par la tumeur de sérotonine et/ou 5hydroxytryptophane, et/ou de kallicreïne.

En 1956, MATTINGLY (57) rapporte la première observation anatomo-clinique, sans étude biologique, de carcinoïdose d'origine bronchique. En 1962, DEPARIS (17) en collige 17 cas et ajoute une observation personnelle; en 1962, une cinquantaine de cas ont été relevés dans la littérature (20).

Certaines de ces observations comportaient à la fois les signes cliniques et biologiques du syndrome carcinoïde, d'autres ne fûrent décelées que par les tests biologiques. L'étude anatomique réalisée dans plusieurs ne révèle aucune tumeur carcinoïde digestive à l'examen minutieux à l'autopsie. Ces éléments paraissent bien démontrer que les bronches doivent prendre place parmi les tumeurs carcinoïdes sécrétantes, dont le siège habituel est l'iléon.

La plupart des auteurs insistent sur la rareté de ces cas par rapport au nombre d'adénomes bronchiques. En 1963, FONTANA (90), sur 125 carcinoïdes bronchiques, retrouvait un syndrome carcinoïde dans 2 % des cas contre 7 % dans les carcinoïdes digestifs; le cas rapporté par PIERON et KOURILSKY (67) ne comportait ni syndrome clinique, ni biologique, mais contenait des granulations sécrétoires au microscope électronique.

Le syndrome carcinoïde se développe habituellement lorsqu'il existe une diffusion métastatique importante; l'absence de métastases hépatiques est une éventualité très rare, mais son absence ne permet pas à elle seule d'écarter l'hypothèse d'une carcinoïdose, BERNHEIMER (5) apporte la preuve que le

syndrome carcinoïde peut se développer en dehors de toute métastase viscérale. La rareté de ces carcinoïdoses ne saurait donc surprendre puisqu'elles sont exceptionnelles en dehors des métastases qui, elles-mêmes, sont estimées à 4 % des cas.

L'analyse de certaines de ces observations révèle que les signes, précédant le syndrome carcinoïde, étaient identiques aux tumeurs carcinoïdes bronchiques localisées à tout point de vue. Ainsi rien ne distingue cliniquement, radiologiquement et histologiquement, les carcinoïdes bronchiques qui donneront des métastases et un syndromecarcinoïde, de ceux qui n'en donneront pas.

Le délai entre la découverte ou l'exérèse de la tumeur et l'apparition des premiers signes de carcinoïdose est dans la plupart des cas très long: il est de 5 ans en moyenne (20). Dans certains cas le syndrome carcinoïde est apparu le premier et la tumeur n'a été découverte qu'ensuite, soit du vivant du malade, ou seulement à l'autopsie.

SYNDROME CLINIQUE

Les signes cliniques sont les mêmes que dans les carcinoïdoses digestifs. Les premiers symptômes ressentis par le malade sont fréquemment peu caractéristiques : ceux-ci sont en général des bouffées vaso-motrices post-prandiales qui peuvent persister sur un mode mineur, soit s'aggraver en quelques mois en fréquence et en durée; parfois le début est marqué par des crises de diarrhée douloureuse, soit la découverte d'une hépatomégalie sensible ou un amaigrissement.

Une fois constitué le syndrome carcinoïde fonctionnel réalise un tableau clinique très riche, dont les premières manifestations sont habituellement paroxystiques devenant permanentes au cours de l'évolution.

- Les bouffées vaso-motrices (flushs) : intéressent la face, le cou et parfois plus étendues; elles surviennent brusquement, de façon spontanée ou provoquée par une émotion, repas, alcool ou palpation du foie. Elles évoluent en trois phases : c'est d'abord une coloration en nappe, diffuse, rouge pourpre à la face; après quelques minutes apparaissent des plages de cyanose, enfin une pâleur extrême avec chute tensionnelle, peut survenir.

Ces flushs sont en général discrets au début, s'aggravent progressivement et finissent pas être douloureux, s'accompagnant de brûlures de la face,

de céphalées, d'oedèmes de la paupière et des crises lacrymo-nasales. Parfois ils entraînent un malaise général avec chute tensionnelle, tachycardie, et même collapsus dramatique avec décès du malade.

- Les troubles digestifs : sont dominés par des crises de diarrhée liquide très fréquentes (20 à 30 selles par jour), accompagnées de douleurs abdominales et de borborygmes. Ces crises sont espacées au début, deviennent permanentes à un stade évolué, entraînant la deshydratation et la cachexie qui contribuent en général à la gravité du syndrome.

- Les signes cutanés : sont divers, apparaissent après un certain temps d'évolution. Il s'agit d'une érythrocyanose avec des téléangiectasies réticulées, fines de la face s'étendant au cou et au thorax; cette érythrocyanose prédomine au niveau du nez et les pommettes, prenant un aspect en ailes de papillon.

On note souvent un épaississement des téguments de la face, plus marqué au front, où l'aspect est comparable à celui d'une pachydermie plicaturée. Enfin un purpura s'y associe assez souvent.

- Hépatomégalie : elle manque très rarement, comme nous l'avons vu, au cours du syndrome carcinoïde fonctionnel. Au début le foie déborde de façon modérée, mais fréquemment douloureux; à un stade plus évolué, le caractère tumoral est évident à la palpation.

- Manifestations respiratoires : on décrit souvent des accès de dyspnée d'allure asthmatiforme dûes à l'action bronchoconstrictive de la sérotonine, avec une sensation d'oppression angoissante fréquemment retrouvée au cours des flushs.

- Manifestations cardiaques : il est décrit classiquement une atteinte élective du coeur droit; il faut noter que, dans les carcinoïdoses bronchiques, elle est beaucoup plus discrète et moins fréquente que dans les carcinoïdoses digestives. Cependant, les atteintes valvulaires gauches seraient plus fréquentes que dans les carcinoïdes digestifs.

- Les autres manifestations

. Les manifestations endocriniennes sont assez souvent décrites; cette association avec les tumeurs carcinoïdes est remarquable.

. Association aux ulcères gastriques.

. Les arthrites sans lésions organiques articulaires ou ligamentaires

décelables, sont notées au cours du syndrome carcinoïde.

. Des troubles psychiques à type dépressif ou mélancolique sont décrits; certains auteurs font intervenir l'action de la sérotonine dans la genèse d'affections psychotiques diverses.

EVOLUTION

Une fois installé, le syndrome carcinoïde fonctionnel va évoluer en s'aggravant pendant quelques années, entraînant le décès; la durée totale depuis le premier symptôme de carcinoïdose serait de 5 à 6 ans environ. Chez certains malades, l'évolution a duré jusqu'à 16 ans.

Outre la lente diffusion locale et métastatique, le carcinoïdien s'achemine vers un état de cachexie et de dénutrition dû à la diarrhée et aux restrictions alimentaires qu'il s'impose pour éviter les accès de flusch; d'autre part 60 à 70 % du tryptophane de l'organisme sont consommés pour la synthèse de la sérotonine aux dépens des autres synthèses, protéïque et vitaminique (vit PP), d'où un nouveau facteur de dénutrition aboutissant à la cachexie.

LES SIGNES BIOLOGIQUES

Les manifestations cliniques du syndrome carcinoïde fonctionnel ont été attribuées à l'hypersécrétion de sérotonine par la tumeur; dont le reflet est l'hypersérotoninémie et l'augmentation de ses métabolites urinaires, essentiellement l'acide 5hydroxyindolacetique (5HIAA). En effet les carcinoïdes bronchiques métastasiants entraînent une élévation de la sérotonine circulante et des 5HIAA dans la très grande majorité des cas, même en l'absence du syndrome carcinoïde clinique.

- Dosages urinaires : le métabolisme de la sérotonine aboutit à la formation de 5HIAA qui s'éliminera par les urines et dont le dosage est facile. Ce test biologique ne prête habituellement pas à discussion, est d'un grand intérêt car il signe avec les flushs la carcinoïdose (THORSON) (83).

Si la plupart des techniques de dosages urinaires ne recherchent que les 5HIAA; ce métabolite ne représente en fait qu'une fraction du métabolisme de la sérotonine. En effet après injection de sérotonine marquée, 50 à 80 % sont retrouvées dans les urines dont une grande partie sous forme de 5HIAA et 5hydroxyindolaceturique; une partie subit une N acétylation; une petite quanti-

té est retrouvée sous forme de sérotonine non métabolisée, ou d'autres dérivés; tous ces dérivés échappent à la détection par la plupart des techniques de dosages, à l'exception des 5HIAA.

Normalement le taux des 5HIAA ne dépasse pas 10 mg par 24 heures, le diagnostic du syndrome carcinoïde n'est suspecté qu'au-delà de 15 mg par 24 heures; ils peuvent atteindre des valeurs très élevées, 10 à 50 fois supérieures à la normale (LEMENAGER (46)). Mais de façon générale, ces taux restent moins marqués que dans l'ensemble des carcinoïdes digestifs. Cependant, ils peuvent être sujet à des variations temporaires, d'où la nécessité de pratiquer des dosages répétés. Par ailleurs, des taux normaux de 5HIAA urinaires peuvent s'observer de façon prolongée au cours de carcinoïdose authentique : DAVIS et ROSENBERG (12), mais cette éventualité est très rarement constatée tout au long de l'évolution.

- Sérotonine circulante :

La diversité des techniques employées : biologie, spectrophotométrie et chromatographie, ne représente qu'un moyen de diagnostic imprécis car dans un grand nombre de cas la sérotoninémie est normale, ces valeurs sont néanmoins comparables à celles des carcinoïdes digestifs.

- Sérotonine intra-tumorale :

Le tissu tumoral, ainsi que ses métastases sont productrices de sérotonine; des réactions permettent de la mettre en évidence :

. le dosage intra tumoral a permis de mettre en évidence une augmentation franche de la sérotonine, 20 à 60 fois la limite supérieure de la normale, mais elle est modérée dans la plupart des cas.

. les réactions histochimiques disposent classiquement de quatre techniques : la réaction argentaffine et la réaction de Schmorl traduisent la présence d'une substance réductrice; l'azoréaction est plus précise, permettant de déceler les groupements ortho ou paradiphénols; l'autofluorescence en lumière ultra-violet à 270 m, renforcée par l'action du formol, serait enfin une propriété précieuse des cellules carcinoïdes.

- Mécanisme :

D'après des notions récentes, l'hypersécrétion de sérotonine isolée n'explique pas tous les signes cliniques de carcinoïdose : en effet, certains malades, atteints de tumeur carcinoïde bronchique, présentent un taux élevé

de sérotonine sans aucun signe spécifique du syndrome carcinoïde; et à l'inverse l'injection intraveineuse expérimentale de sérotonine ne reproduit pas les symptômes paroxystiques de carcinoïdose.

Ces manifestations cliniques devraient être attribuées, plutôt qu'à l'action isolée de la sérotonine, à l'effet complexe d'hypersécrétion de sérotonine avec libération de peptides vaso-actifs ou de kinines (kallicréine) dont le rôle et l'importance respectifs restent à préciser : ROBERTSON (74), GEOFFROY (35) et OATES (62).

EN CONCLUSION

Les carcinoïdoses sécrétantes d'origine bronchique permettent de donner un nouvel aspect aux carcinoïdes considérés jusque là non sécrétants et confondus avec les cylindromes; et de décrire une nouvelle entité clinique et biologique des tumeurs carcinoïdes. Elles apportent en effet, de nombreux éléments en faveur de l'analogie des carcinoïdes bronchiques et digestifs. Des faits de cet ordre incitent à rechercher les signes cliniques et surtout biologiques de sécrétion de sérotonine au niveau de la tumeur, dans le sang et dans les urines, devant toute tumeur carcinoïde bronchique.

Dans nos cas personnels, cette recherche a montré des taux normaux de 5HIAA et de sérotoninémie, le dosage de sérotonine intra tumorale n'a pas été effectué.

De nombreux travaux, notamment l'Ecole de BROUET, ont permis d'apporter la preuve directe de sérotonino-sécrétion par les tumeurs carcinoïdes bronchiques localisées. Ces auteurs confirment la présence de sérotonine intra tumorale dans au moins 50 % des carcinoïdes bronchiques localisés; les valeurs sont généralement franches, inférieures à celles des carcinoïdes de l'iléon mais plus forte que dans les carcinoïdes gastriques.

D'autre part, certains cas de tumeurs carcinoïdes bronchiques localisées présentent une élévation de la sérotoninémie et de l'élimination urinaire des 5HIAA qui reviennent à une valeur normale après exérèse de la tumeur.

L'étude au microscope électronique apporte un des meilleurs arguments en faveur de l'analogie entre les carcinoïdes bronchiques et digestifs. Elle met en évidence l'existence de grains de sécrétion de caractère endocrine (65) (85): ces derniers ont les caractères de granules neuro-sécrétoires, ils sont ronds, cerclés d'une membrane lisse, unique et continue; la plupart d'en-

tre eux ont un diamètre de 150 à 300 mM; leur contenu est arrondi, homogène, central très osmophile. Ces grains sont disséminés sans ordre dans le cytoplasme, leur nombre est relativement constant dans les cellules d'une tumeur donnée; il varie de 3 à 20 par coupe cellulaire et est beaucoup moins élevé que dans les carcinoïdes digestifs. Tous les intermédiaires existent entre ces grains et les vésicules Golgiennes qui sont optiquement vides. A noter qu'aucun grain de sécrétion, ni aucun aspect d'éclatement ou de lyse granulaire intracellulaire n'a été observé.

T R A I T E M E N T

Dans le cadre des adénomes bronchiques, la chirurgie occupe actuellement, dans la presque totalité des cas, la première place dans le traitement de ces tumeurs. Si la résection endoscopique était la seule technique pratiquée, il y a quelques dizaines d'années, c'est avec les progrès de la chirurgie thoracique que l'exérèse chirurgicale de ces tumeurs a pris un développement de plus en plus grand.

Moyens thérapeutiques.

- Résection par voie endoscopique : elle fût chronologiquement la première à être pratiquée. Elle comprend deux techniques : l'exérèse à la pince, avec dilacération de la tumeur et le traitement endobronchique par diathermo coagulation, employée seule, soit associée à l'extirpation à la pince.

Elle a l'avantage d'éviter l'intervention avec son risque de mortalité qui est, actuellement, très minime; elle peut donner de bons résultats dans les cas de tumeurs totalement endobronchiques, et d'autre part les complications infectieuses bronchopulmonaires sous-jacentes peuvent disparaître après reperméabilisation de l'arbre bronchique.

A l'inverse, les inconvénients de cette méthode sont nombreux, faisant abandonner ce traitement en faveur de la chirurgie. En effet, elle a l'inconvénient d'être très hémorragique, de nécessiter des bronchoscopies répétées, et surtout elle ne permet pas une destruction complète de la tumeur qui le plus souvent se développe en iceberg ou parfois sa zone d'implantation, loin du bourgeon principal, est inaccessible aux moyens de destruction endoscopique; ce qui laisse subsister des éléments tumoraux qui pourront donner lieu d'une part, à des récurrences locales, parfois tardives, et d'autre part à des métastases possibles. Ainsi dans la statistique de MANGUILEA (53), il existe neuf récidives locales sur dix cas traités par cette méthode.

- Curiethérapie : le radium et le radon fûrent employés avec des succès divers; ils sont actuellement abandonnés par les auteurs pour le grand risque de bronchosténoses secondaires.

- La radiothérapie : s'est révélée inefficace; elle est également abandonnée.

- Traitement chirurgical : a pris un grand développement, d'une part avec les progrès de la thoracotomie et d'autre part la notion de malignité de ces tumeurs impose d'emblée la chirurgie. Par cette méthode le but est radicalement atteint, tant localement où la tumeur est enlevée entièrement, qu'au niveau des lésions pulmonaires où le contrôle de la vue permet de conserver le parenchyme sain ou récupérable. En effet, elle permet, avant de prendre une décision définitive, une exploration précise de la tumeur, de ses connections, de ses limites endobronchiques et intra parenchymateuses, et permet également d'étudier les adénopathies médiastinales et de pratiquer des examens histologiques extemporanés.

Elle offre plusieurs possibilités :

. Chirurgie conservatrice avec simple bronchotomie, et selon les conditions opératoires il est possible de pratiquer :

- soit exérèse de la tumeur avec suture simple de la bronche ou avec une plastie dermique;
- soit une résection-anastomose de la bronche bout à bout ou terminolatérale.

. Chirurgie d'exérèse si la chirurgie conservatrice est rendue impossible par l'état du parenchyme pulmonaire sous-jacent à l'obstruction, il faudra recourir à la chirurgie d'exérèse pulmonaire intéressant un segment, un lobe ou parfois tout le poumon.

Les indications

Il est actuellement admis par la plupart des auteurs que le traitement des carcinoïdes bronchiques, doit être chirurgical.

La résection endoscopique semble devoir être tenue pour une mesure palliative dans les rares cas où l'état général exclut la thoracotomie, ou dans les cas de refus d'intervention.

Le traitement chirurgical devra être préféré à la résection endoscopique, et exécuté sans temporiser après un bilan pré-opératoire qui précisera l'état ventilatoire.

Si le parenchyme pulmonaire est sain dans son ensemble, l'intervention de bronchotomie conservatrice pourra être réalisée avec d'excellents résultats respiratoires et circulatoires. Toutefois, certains auteurs estiment que la bronchotomie est en général insuffisante et laisse place aujourd'hui à l'exérèse aussi limitée que possible, lobaire ou segmentaire, justifiée par la tendance infiltrative des carcinoïdes et la grande fréquence des bronchectasies distales. Cette exérèse constitue un moyen de sécurité pour l'avenir.

Les interventions conservatrices sont rarement pratiquées : selon PIERON (67) la proportion de lobectomie ou pneumonectomies s'accroit avec le délai entre les premiers signes révélateurs et la découverte de la tumeur, après 5 ans les pneumonectomies sont majoritaires. D'autre part, la topographie de la tumeur, les associations pathologiques et les complications pulmonaires précoces obligent à un nombre important d'exérèse. C'est dire que la technique opératoire sera souvent décidée à thorax ouvert.

Résultats

Le pronostic d'ensemble est bon, les moyens chirurgicaux modernes permettent des suites opératoires simples dans la plupart des cas, des convalescences sans histoires et des longues survies. Quant au pronostic lointain, dominé par l'éventuelle survenue de métastases, reste satisfaisant après un traitement chirurgical précoce.

C O N C L U S I O N S

Nous rapportons trois observations de carcinoïdes bronchiques qui ont été révélés par des épisodes infectieux pulmonaires récidivants. A ce propos, il nous semble utile d'insister sur certains points concernant : la place nosologique de ces tumeurs, leur potentiel évolutif et leur traitement.

En effet, de nombreuses controverses persistent quant à leur place exacte parmi les adénomes bronchiques; il semble actuellement que la plupart des auteurs s'accordent pour les rapprocher des carcinoïdes digestifs.

Elles se caractérisent essentiellement par une évolution très lente exposant aux complications pulmonaires locales, et un potentiel bénin dans la quasi-majorité des cas.

Quant à leur traitement, la chirurgie représente le seul moyen curatif donnant d'excellents résultats et permettant une longue survie.

VU : Le Président de la Thèse

J. BARRIE

VU et Permis d'Imprimer
Grenoble, le 16 Février 1973

G. CABANEL

B I B L I O G R A P H I E

1.- ABATTU P.
Carcinoïdose sécrétante d'origine bronchique.
Thèse Med. Lyon, 1964.

2.- ADAMS W.E., STEINER P.E. et BLOCH R.G.
Malignant adenoma of the lung : carcinoma-like tumors with long clinical course.
Surgery, 1942, 11, 503.

3.- BARJON P., CRASTES de PAULET A. et FLANDRE O.
Carcinoïdose : Etude biologique et perspectives thérapeutiques. (A propos de deux observations).
Path. Biol., 1962, 10, 69-74.

4.- BARIETY M., DELARUE J., PAILLAS J. et RULLIERE R.
Les carcinomes bronchiques primitifs.
Edit. Masson, Paris, 1967.

5.- BERNHEIMER H., EHRINGER H., HEISTRACHER P., KRAUPP O., LACHNIT V., OBIDICHMAYER I. et WENZL M.
Biologish aktives; nicht metastasierendes bronchus carcinoïd mit linkshers syndrom.
Wien? Klin. Wschr., 1960, 72, 867-873.

6.- BERNIER J., CHARBONNEAU R. et SESTIER F.
A propos de deux cas d'adénomes bronchiques de type carcinoïde.
Union med. CANADA, 1969, 98, 412-422.

7.- BERTRAND N.
A propos d'un cas de tumeur carcinoïde chez une fille de 10 ans.
Thèse Med. Paris, 1960.

8.- BÖRCK G., AXEN O. et THORSON A.
Unusual cyanosis in a boy with congenital pulmonary stenosis and tricuspid insufficiency. Fatal out come after angio cardiographic.
Amer. Heart J., 1952, 44, 143-147.

9 .- CARLENS E., WIKLUND T. et BERGSTRAND A.
Bonchial adenoma; report of 70 cases and critical analysis of litterature.
Acta chir. Scand., 1954, suppl., 185, 1.

10.- CARTIER P.
Le métabolisme de la sérotonine.
Path. Biol., 1964, 12, 1092-1097.

11.- CRAAFORD C. et LINDGREN A.G.N.
Mucous and salivary gland tumours in bronchi and trachea, formerl generally called bronchial adenomata.
Acta chir. Scandinav., 1945, 92, 481-506.

12.- DAVIS R.B. et ROSENBERG J.C.
Carcinoïd syndrome associated with hyperserotoninemia and normal 5hydroxyindolacetic acid excretion.
Amer. J. Med., 1961, 30, 167-174.

13.- DELARUE J., DEPIERRE R. et PAILLAS J.
La place nosologique des épistomes bronchiques (épithéliomas à stroma remanié).
J. Franç. Med. Thor. Chir. Thor., 1952, 6, 140-156.

14.- DELARUE J., DEPIERRE R. et PAILLAS J.
Sur quelques formes d'épistomes à évolution maligne.
J. Franç. Med. Chir. Thor., 1952, 6, 157-159.

15.- DELARUE J., LAUMONIER R. et LAQUERRIERE R.
Les carcinoïdes bronchiques (Problème nosologique).
Ann. Anat. Pathol., 1960, 5, 498-507.

16.- DELARUE J., ABELANET R. et BOUTEILLE M.
Etude des carcinoïdes bronchiques primitifs au microscope électronique.
Arch. Anat. Path., 1965, 13, 198.

17.- DEPARIS M., SORS C., MANIGAND G. et SARRAZIN A.
Les carcinoses sécrétantes d'origine bronchique.
Presse méd., 1962, 70, 1261-1264.

18.- DOKERTY M.B., Mc GOON D.C., FONTANA R.S. et SCUDAMORE H.H.
Metastasizing bronchial carcinoïd with hyperserotoninemia and the carcinoïd syndrom. Report of a case.
Med. Clin. North Amer., 42, 1958, 42, 975-979.

19.- ERSPAMER V. et ASERO B.
Identification of enteramine, the specific hormone of enterochromaffin cell system, as 5hydroxytryptamine.
Nature, 1952, 169, 800.

20.- EVEN P.
Les tumeurs carcinoïdes bronchiques.
Thèse Med. Paris, 1964.

21.- EVEN P., LIOT F., CHRETIEN J., BROUET G. et PARIENTE R.
Nosologie des tumeurs carcinoïdes des bronches.
Rev. Tub. et Pneumol., 1964, 28, 599-604.

22.- EVEN P., GOBERT J.G., LIOT F., SAVEL J., CHRETIEN J. et BROUET G.
Dosage des 5hydroxyindoles dans les tumeurs carcinoïdes des bronches.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1965, 10, 935-951.

23.- EVEN P. et coll.
Dosages des 5hydroxyindoles dans les tumeurs des bronches. Syndrome carcinoïde bronchique : observation personnelle et revue de la littérature.
Presse med., 1969, 77, 1287-1288.

24.- FEYRTER F.
Zur biochemie des Darmkarzinoids.
Zentralblatt. Allg Pathol.Anat., 1956, 95, 151-156.

25.- FEYRTER F.
Zur Frage der Endokrinie des argyrophilen Helle-Zellen-organ im Menschlichen Bronchialbaum.
Dtsch. Med. Wschr., 1958, 83, 958-963.

26.- FEYRTER F.
Uber das Bronchuskarzinoid.
Virchows Arch. Path. Anat. und Physiol., 1959, 332, 25-43.

27.- FONTAINE R., BOLLACK C., DELAGE J. et KUHLMANN N.
Carcinoïde de l'intestin grêle avec métastases hépatiques et syndrome de Biorck. A propos d'une observation personnelle.
Presse médicale, 1960, 68, 2257.

28.- FORSTER-CARTER A.F.
Bronchial adenome.
Quart. J. Med., 1941, 10, 139-174.

29.- FRANCHEL F., PESLE G., MERLIER N., LEBRIGAND H. et WAPLER C.
Etude de 50 tumeurs endobronchiques (dites bénignes).
Rev. Tuber. , 1961, 25, 1415-1433.

30.- FREOUR P.
Problèmes cliniques posés par les tumeurs bronchiques à stroma remanié.
Sem. Méd. (Suppl. Sem. Hôp. Paris), 1960, 43, 1120-1123.

31.- FREOUR P. et GERMOUTY J.
Les aspects trompeurs des tableaux radio-cliniques des épithéliomas à stroma remanié des bronches.
Rev. Prat., 1962, 12, 277-284.

32.- GALY R. et RENAULT P.
Place nosologique des adénomes bronchiques de Jackson. A propos de 97 cas d'épithéliomas bronchiques à stroma remanié.
Les Bronches, 1954, 3, 192-211.

33.- GEOFFROY Y., CARTIER P., AUVERT J., MOREAU J. et PASQUIER P.
Nouvelle observation de carcinoïdose. Elimination conjointe de 5H.I.A. Etude clinique et biologique.
Presse Médicale, 1961, 69, 1731-1734.

34.- GEOFFROY Y., TALAIRACH J., CARTIER P. et LAUMONIER R.
Hypophysectomie dans un cas de carcinoïdose.
Presse Médicale, 1961, 69, 2325.

35.- GEOFFROY Y.
Le syndrome carcinoïde (à propos de 7 observations).
Biol. Path., 1964, 12, 1110-1121.

36.- GEOFFROY Y., LAUMONIER R. et MATRAY F.
Les tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle.
Rev. Prat., 1967, 17, 727-745.

37.- GIRARD M., PLAUCHU M., BEL A. et REVILLARD J.P.
A propos d'un nouveau cas de carcinoïdose sécrétante d'origine bronchique (présumé à point de départ digestif jusqu'à l'autopsie).
J. Med. Lyon, 1963, 44, 499-515.

38.- GOODNER J.T., BERG J.W. et WATSON W.L.
The non benign nature of bronchial carcinoids and cylindromas.
Cancer, 1961, 14, 539-546.

39.- HAMPERL H.
Uber gutartige bronchial tumoren (cylindromes und carcinoide).
Virchows. Arch. Path. Anat., 1937, 300, 46-88.

40.- HOLLEY S.W.
Bronchial adenoma.
Milit. Surgeon., 1946, 99, 528-544.

41.- JACKSON C.
Endothelioma of the rigth bronchus removed by peroral bronchoscopy.
Amer. J. med. Sci., 1917, 153, 371.

42.- JACKSON C.L. et KONZELMANN F.W.
Bronchoscopic aspects of bronchial tumors; with special reference to so called bronchial adenoma (report of 12 cases).
J. Thor. Surg., 1937, 6, 312-319.

43.- JACOB P., DELARUE J. et GAULTIER M.
Sténose bronchique de longue durée par tumeur bénigne bronchique (cylindrome). Reperméabilisation de la bronche après un curiethérapie intra tumorale.
Bull. Soc. med. Hôp. Paris, 1939, 55, 525.

44.- JAEGER J.
Uber das bronchus karzinoid.
Ztschr. Krebsforsh., 1954, 59, 623.

45.- LAUMONIER R., LAQUERRIERE R. et HEMET J.
La cellule entérochromaffine normale et pathologique.
Path. Biol., 1964, 12, 1085-1091.

46.- LEMENAGER J.
Les carcinoïdes bronchiques.
Cahiers de Med., 1970, 11, 221-226.

47.- LEMENAGER J., ROUSSELOT J., BEZARD J., EVRARD J. et MATRAY F.
Carcinoïdes bronchiques avec syndrome carcinoïde clinique et biologique.
J. Franç. Med. Chir. Thor., 1969, 23, 661-671.

48.- LEMOINE J.M.
Clinique et traitement de 62 cas de tumeurs bronchiques de Jackson.
Les Bronches, 1956, 6, 299-305.

50.- LEMONNIER A., CHARPENTIER C. et LEMONNIER F.
Altérations métaboliques observées au cours d'une carcinose hépatique d'origine bronchique probable.
Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1965, 40, 27-32.

51.- De LEOBARDY J., BINET J.P. et AISSAOUI A.
La malignité des épithéliomas à stroma remanié et leur pouvoir sécrétoire.
Presse médicale, 1963, 71, 71-72.

52.- LILLIE R.D. et GLENNER G.G.
Histochemical reactions in carcinoïd tumor of the human gastro intestinal tract.
Amer. J. Path., 1960, 36, 623-654.

53.- MANGUILEA A.L., ESKENASY, STINGHE R., TEODORESCO L. et TZOPA G.
Remarques bronchologiques sur la clinique et le traitement chirurgical des tumeurs bronchiques dites à stroma remanié.
J. Franç. Med. Chir. Thor., 1969, 23, 721-734.

54.- MASSON P.
Appendicite neurogène et carcinoïdes.
Ann. Anat. Path., 1924, 1, 3.

55.- MASSON P.
Traité des tumeurs humaines.
Maloine Ed. Paris, 1956, 1 Vol., 2° édition, 1214 p.

56.- MARKEL S.F., ABELL M.R. et HAIGHT C.
Neoplasms of bronchus commonly designated as adenomas.
Cancer, 1964, 17, 590-608.

57.- MATTINGLY T.W.
Functionning carcinoïd tumor. New clinical entity : review of clinical features of non functionning carcinoïd, including review of 38 cases from literature.
Med. Ann. Dist. Columbia, 1956, 25, 239-251 et 304-313.

58.- MINETTO E., LAVEZARRO G., QUAGLIA V. et GABASIO S.
Le syndrome carcinoïde bronchique, observation personnelle et revue de la littérature.
Presse médicale, 1969, 77, 1287-1288.

59.- MOERCH H.J. et Mc DONALD J.R.
Bronchial adenoma.
J. Amer. Med. Ass., 1950, 142, 299-304.

60.- MOLINA C., MUSSINI J. et PANCRAZI C.
Aspects de l'épistome bronchique en milieu nord-africain.
J. Franç. Med. Chir. Thor., 1961, 15, 221-239.

61.- OVERHOLT R.H., BOUGAS J.A. et MORSE D.P.
Bronchial adenoma.
Amer. Rev. Tub., 1957, 75, 865-882.

62.- OATES J.A., MELMON K., SJOERDMA A., GILLESPIE L. et MASON D.T.
Release of a kinin peptide in the carcinoïd syndrome.
Lancet, 1964, 1, 514.

63.- PAGES A.
Contribution à l'étude du système des cellules claires de Feyrter.
Biol. Med., 1956, 45, 414-480 et 508-555.

64.- PAGES A.
Les tumeurs carcinoïdes : bilan provisoire et prospectives.
Biol. Med., 1967, 56, 421-453.

65.- PARIENTE R., EVEN P. et BROUET G.
Etude ultra structurale des tumeurs carcinoïdes des bronches.
Presse médicale, 1967, 75, 183-187 et 221-224.

66.- PELEG H. et PAUZNER Y.
Benign tumors of the lung.
Dis. Chest., 1965, 47, 179-186.

67.- PIERON R., AIGUEPERSE J., OUSTRIERE M., GROS P. et KOURILSKY R.
Tumeur carcinoïde de la bronche principale droite traitée par bronchotomie.
J. Franç. Med. Chir. Thor., 1967, 21, 497-511.

68.- PIERON R., ALAOUI A., MARTIN E., JAGNEUX M., LESOBRE B. et KOURILSKY R.
Tumeur carcinoïde à double localisation apparemment primitive bronchique et iléale.
La Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, 1356-1360.

70.- POLAK M.
Anatomia patologica del "adenoma" bronquial.
Arch. Soc. Argentina Anat. Path., 1948, 10, 48.

71.- PRUVOST P., JACOB P., DELARUE J. et DEPIERRE R.
Sur une forme particulière d'épithélioma des grosses bronches, les"épistomes" bronchiques.
Presse médicale, 1941, 91, 1140-1143.

72.- RABIN C.B. et NEUHOF H.
Adenoma of the bronchus.
J. Thor. Surg., 1949, 18, 149.

73.- RIBET M., SAVINEL E. et QUANDALLE P.
Adénomes bronchiques multiples.
Ann. Chir., 1969, 23, 707-710.

74.- ROBERTSON J.I.S., PEART W.S. et ANDREWS T.M.
The mecanism of facial flushs in the carcinoïd syndrome.
Quart. J. Med., 1962, 31, 103.

75.- ROUJEAU J., VOINOT G., ROSE Y. et HERTZOG P.
Tumeur bronchique mucipare à évolution lente. Place nosologique.
J. Franç. Med. Chir. Thor., 1966, 20, 535-543.

76.- SANTY P., GALY P. et DUPREZ A.
"Adénomes bronchiques" de siège périphérique. Tumeur mixte broncho pulmonaire.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1951, 67, 15-20.

77.- SANTY P., GALY P., TOURAINE R.G. et PELLET G.
Adénomes bronchiques avec image radiologique d'opacité arrondie périhilaire.
Lyon med., 1957, 89, 527-535.

78.- SJOERDMA A., WEISSBACH H., TERRY L.L. et UDENFRIEND S.
A clinical physiologic and biochemical study of patients with malignant carcinoïde.
Amer. J. Med., 1956, 20, 520.

79.- SAUER W.G., DEARING W.H. et FLOCK E.V.
Diagnosis and clinical management of functioning carcinoïds.
J. Amer. Med. Ass., 1958, 168, 139-147.

80.- SORS C., CHAMBATTE Ch. et ROUJEAU J.
Les tumeurs dites mixtes des bronches.
Rev. Tub., 1965, 29, 5-22.

81.- SOUTHREN A.L.
Functionning metastatic bronchial carcinoïd with elevated levels of serum of cerebrospinal fluid serotonin and pituitaryadenoma.
J. Clin. Endocrin., 1960, 20, 298-305.

82.- STOVANOVIC V., MARKOVIC A. et DJORDJEVIC
Adénome bronchique avec syndrome carcinoïde.
Poumon et Coeur, 1968, 24, 797-803.

83.- THORSON A.H.
Studies on carcinoïd disease.
Acta Med. Scand., 1958, suppl. 334.

84.- THORSON A.H. et NORDENFELT O.
Development of valvular lesions in metastatic carcinoïd disease.
Brit. Heart J., 1959, 21, 241.

85.- VERLEY J.M. et KOURILSKY R.
Etude au microscope électronique des tumeurs carcinoïdes bronchiques.
J. Franç. Med. Chir. Thor., 1965, 19, 35-48.

86.- WARNER R.R.P. et SOUTHREN A.L.
Carcinoïd syndrome produced by metastasizing bronchial adenoma.
Amer. J. Med., 1958, 23, 903-914.

87.- WILKINS E.W. Jr., DARLING R., SOUTTER L. et SNIFFEN R.C.
A continuing clinical survey of adenomas of the trachea and bronchus in a general hospital.
J. Thor. Surg., 1963, 46, 279-291.

88.- WOMACK N.A. et GRAHAM E.A.
Mixed tumors of lungs; so called bronchial or pulmonary adenoma.
Arch. Path., 1938, 26, 165-206.

89.- ZELLOS S.

Bronchial adenoma.

Thorax, 1962, 46, 279-291.

90.- FONTANA R.S. et coll.

Serotonin and the carcinoïd syndrom in patient with bronchial tumors.

Ann. Otol., 1963, 72, 1024.

91.- MAIER H.C. et FISCHER W.W.

Adenoma of collateral bronchus.

J. THO Thor. Surg., 1947, 16, 392-398.

- S E R M E N T D' H I P P O C R A T E -

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.